

Mise au point sur les risques musculaires des statines

En août 2001, la cérivastatine a été retirée du marché par les laboratoires BAYER suite à des cas de rhabdomyolyses sévères parfois fatales. Celles-ci ont été observées principalement aux USA entre 1999 et 2001 et sont survenues essentiellement en association avec le gemfibrozil et/ou aux dosages forts de cérivastatine (>0,4 mg).

L'Afssaps, en liaison avec l'Agence Européenne d'Evaluation (EMEA), a fait un point approfondi des connaissances sur le risque musculaire lié à l'utilisation des statines et communique aujourd'hui aux prescripteurs français de nouvelles recommandations pour leur bon usage.

Quand et pourquoi prescrire une statine ?

Les indications thérapeutiques des statines sont les hypercholestérolémies isolées ou associées à une hypertriglycéridémie, en complément d'un régime adapté et assidu. Cette indication repose sur la propriété d'abaisser le LDL-cholestérol, facteur de risque majeur de l'insuffisance coronaire. Certaines statines ont de plus démontré dans des essais de prévention une réduction importante :

- de la morbi-mortalité coronaire et de la mortalité totale en prévention secondaire (pravastatine et simvastatine),
- de la morbi-mortalité coronaire et de la mortalité totale en prévention primaire (pravastatine, la simvastatine est en cours d'évaluation).

Comparé au risque de rhabdomyolyse qui est exceptionnel, le bénéfice attendu avec les statines reste indiscutable (d'après les essais de prévention, il est pour environ 5 ans de traitement, de l'ordre de 41 événements coronaires graves évités pour 1000 patients traités en prévention secondaire, et de l'ordre de 17 pour 1000 patients traités en prévention primaire).

Actuellement environ 3 millions de patients en France sont traités par statines.

Liste des statines commercialisées

Principe actif	Dénomination	Dosages disponibles	Laboratoire
ATORVASTATINE	TAHOR	10, 20, 40 mg	PFIZER
FLUVASTATINE	FRACTAL	20, 40, 80 mg LP	PIERRE FABRE
	LESCOL	20, 40, 80 mg LP	NOVARTIS
PRAVASTATINE	ELISOR	20, 40 mg	BRISTOL MYERS SQUIBB
	VASTEN	20, 40 mg	AVENTIS
SIMVASTATINE	LODALES	5, 20, 40 mg	SANOFI-SYNTHELABO
	ZOCOR	5, 20, 40 mg	MSD-CHIBRET

Un traitement par statine doit être initié à la plus faible dose disponible puis poursuivi à dose progressivement croissante, si nécessaire :

- jusqu'à l'obtention de la dose validée dans les essais de prévention (20 à 40 mg pour la simvastatine et 40 mg pour la pravastatine),
- ou jusqu'à l'effet thérapeutique recherché sur le LDL-cholestérol en fonction du risque coronaire global (cf. Recommandations Thérapeutiques 2000)

- en fonction des effets indésirables, en particulier musculaires.
- Pour atorvastatine, fluvastatine et simvastatine, la posologie maximale autorisée de 80 mg est réservée aux hypercholestérolémies sévères, résistantes aux doses usuelles.

Quels sont les effets musculaires ?

> quels sont les effets indésirables musculaires décrits avec les statines ?

Toutes les statines sont susceptibles d'entraîner des troubles musculaires :

- un certain nombre de patients présentent des symptômes mineurs à type de douleur ou sensibilité musculaire inexpliquée, fatigue musculaire, crampes, associés ou non à une augmentation modérée des CPK (< 5 fois la norme N) ;
- très rarement (de l'ordre de 1 cas sur 105 patient-années), une rhabdomyolyse survient, associée ou non à une insuffisance rénale, pouvant dans certains cas être fatale. Elle apparaît en quelques jours, généralement en début de traitement, de façon imprévisible : myalgies intolérables, faiblesse musculaire importante, destruction musculaire massive associées à une élévation majeure des CPK (en général > 30 ou 40 N) conduisant à une myoglobinurie. Le pronostic est conditionné par la gravité de l'insuffisance rénale associée.

> la rhabdomyolyse est-elle prévisible ?

Aucun élément clinique ni biologique ne permet de prédire la survenue d'une rhabdomyolyse. Toutefois il existe des situations (définies ci-dessous) qui prédisposent à l'atteinte musculaire, sans préjuger de sa sévérité.

> quel est le mécanisme de ces effets musculaires ?

Le mécanisme n'est pas clairement établi à ce jour. Cette toxicité est probablement liée au mécanisme d'action des statines (inhibition de l'HMG-CoA réductase, enzyme-clé de la synthèse du cholestérol), conduisant à l'inhibition de la synthèse d'ubiquinones, étape de synthèse ultérieure, indispensables au métabolisme énergétique des mitochondries.

Recommandations pour le bon usage des statines

> il n'existe pas de contre-indication d'ordre musculaire à la prescription d'une statine

Cependant, une maladie musculaire génétique ou un antécédent d'effet indésirable musculaire à un hypocholestérolémiant sont des situations à risque qui nécessiteront l'évaluation soigneuse du rapport bénéfice/risque et une surveillance particulière.

> certaines associations augmentent le risque musculaire

Associations contre-indiquées :

- simvastatine et atorvastatine en association avec itraconazole, kétoconazole, delavirdine, anti-protéases. Ces médicaments augmentent les concentrations de statine. Utiliser une autre statine ou interrompre la statine pendant la durée du traitement associé.

Associations déconseillées :

- toutes les statines en association avec les fibrates, eux-mêmes toxiques pour le muscle (prescription réservée à certaines hyperlipidémies mixtes sévères)
- simvastatine avec le jus de pamplemousse car il augmente les concentrations de cette statine.

D'autres associations nécessitent des précautions d'emploi et sont consultables dans l'AMM.

> le risque musculaire est dose-dépendant.

Pour atorvastatine, fluvastatine et simvastatine, l'utilisation de la posologie maximale autorisée de 80 mg ne saurait être envisagée après 70 ans que sous surveillance clinique (signes musculaires) et biologique (CPK) étroite. Il n'y a pas d'indication pour prescrire d'emblée une forte dose.

> l'hypothyroïdie majore le risque musculaire

Penser à rechercher une hypothyroïdie, au besoin faire un dosage de TSH.

> le dosage des CPK (créatine phosphokinase) nécessite :

- d'être pratiqué plus de 2 jours après un effort musculaire intense,
- d'être systématiquement recontrôlé dans les 5 à 7 jours, en cas d'augmentation notable.

En effet, les CPK marqueurs biologiques de la lyse musculaire, sont peu spécifiques en raison de leur grande sensibilité à l'activité physique et d'une variabilité individuelle marquée.

> un dosage des CPK devra être effectué avant traitement dans les situations à risque.

Il n'existe pas de justification scientifique à pratiquer un dosage initial systématique des CPK dans la population générale.

Ce dosage des CPK doit être réservé aux situations suivantes :

- insuffisance rénale,
- hypothyroïdie,
- antécédents personnels ou familiaux de maladie musculaire génétique,
- antécédents personnels d'effet indésirable musculaire avec un fibrate ou une statine,
- abus d'alcool.
- âge supérieur à 70 ans, d'autant plus qu'il existe d'autres facteurs de risque musculaire.

L'intérêt sera dans ce cas de disposer d'un dosage de référence en cas d'élévation ultérieure sous traitement. De plus, si le taux de CPK est supérieur à 5N, l'instauration du traitement sera différée.

De même dans ces situations, il est nécessaire de bien évaluer l'intérêt du traitement et de surveiller le patient au plan clinique.

tout symptôme musculaire inexplicé apparaissant sous traitement doit faire pratiquer un dosage des CPK. A l'inverse, la surveillance systématique des CPK n'a aucun intérêt actuellement démontré en l'absence de signes cliniques.

Il faut savoir qu'une élévation importante des CPK s'accompagne d'une petite élévation des transaminases d'origine musculaire.

- Si les CPK sont augmentées au-delà de 5 N, le traitement doit être interrompu.
- Si les signes musculaires sont importants avec une gêne fonctionnelle quotidienne, un arrêt du traitement doit être envisagé, même si les CPK sont inférieures à 5 N.
- Si les signes musculaires sont mineurs et les CPK inférieures à 5 N, le traitement peut être continué.
- A distance de l'arrêt et si l'évolution le permet, on peut ré-introduire une autre statine (de préférence), sous surveillance, et en augmentant progressivement les doses.
- Si une maladie musculaire génétique est suspectée, le traitement doit être interrompu.

> en principe, les signes musculaires disparaissent totalement après l'arrêt définitif d'un traitement par statine.

Les signes cliniques et biologiques régressent dans la quasi-totalité des cas, mais peuvent parfois persister plusieurs mois après l'arrêt de la statine. Selon les données disponibles, il ne persiste notamment aucune faiblesse musculaire à distance. La persistance de troubles musculaires doit inciter à consulter un spécialiste pour rechercher une autre cause et notamment une pathologie musculaire sous-jacente.